

Gyulladásos bélbetegséggel szövődött spondylarthritisek patogenezise és kezelése (kommunikáció a bélrendszer és az ízületek között)*

Szántó Sándor dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

A gyulladásos bélbetegségek (IBD-ek) manifest és szubklinikus formái a spondylarthritisek (SpA-ek) gyakran észlelt extraartikuláris jellegzetességei. Az ízületi és bélgyulladás hátterében álló közös genetikai, immunológiai és hisztopatológiai jelenségek átfedő mechanizmusokra utalnak a SpA-ek és IBD-ek patogenezisében.

A tumor nekrosis faktor- (TNF) gátló szerek egyformán eredményesek a SpA-ek ízületi tüneteinek kezelésében, de különböző terápiás potenciállal bírnak a IBD-ek vonatkozásában. Miközben az anti-TNF monoklonális antitestek (infliximab és adalimumab) hatékonysága SpA-hez társuló IBD-ek kezelésében bizonyított, az etanercept használata a bél gyulladásos betegségének nagyobb rizikójú relapszusával társulhat.

További kutatások elősegíthetik a IBD-ek pontos szerepének tisztázását a SpA-ek patogenezisében és kialakulásában, s ezek az eredmények a jövőben felhasználhatók lehetnek a SpA-es betegek egyénre szabott gyógyszeres beavatkozásainak tervezésében.

KULCSSZAVAK: spondylarthritis, gyulladásos bélbetegség, tumor nekrosis faktor, HLA-B27, leukocytá „homing”

Bevezetés

A spondylarthritisek (SpA-ek) többé-kevésbé hasonló genetikai háttérrel, klinikai tulajdonságokkal és radiológiai eltérésekkel jellemezhető betegségcsoportot képviselnek [1]. A SpA-ek klasszikus formái, mint a spondylitis ankylopoetica (AS), az arthritis psoriatica (PsA), a reaktív arthritisek és a gyulladásos bélbetegségekhez (IBD) társuló arthritisek mellett egy új kritériumrendszer alapján a SpA mint nem differenciált klinikai forma is diagnosztizálható [2]. Az ASAS által kidolgozott rendszer klinikai kritériumtünetei közé több úgynevezett extraartikuláris megnyilvánulás is tartozik, mint a psoriasis, az uveitis vagy a IBD (1. ábra). Mivel a SpA-ek kialakulásában a IBD-k manifest vagy szubklinikus formáinak jelentős patogenetikai szerepet tulajdonítanak, a társuló bélgyulladás a betegek életminőségét nagymértékben rontja, valamint az újabb gyógyszeres kezelésekkkel lehetőség van az ízületi és bélgyulladás aktivitásának egyidejű csökkentésére, ezért a betegek gondozása során ez a társbetegség nem hagyható figyelmen kívül. Ebben az összefoglalóban a IBD-khez társuló immunológiai folyamatok SpA-ek kialakulásában betöltött szerepe és ezen gyakori komorbid állapot terápiás döntéseket befolyásoló hatása is áttekintésre kerül.

PATHOGENESIS AND TREATMENT OF SPONDYLOARTHRITIDES ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES (COMMUNICATION BETWEEN BOWEL AND JOINTS)

Manifest or subclinical inflammatory bowel diseases (IBDs) are commonly observed extra-articular features of spondyloarthropathies (SpAs). Common genetic and immunologic and histopathologic evidences in the background of joint and gut inflammation suggest overlapping mechanisms in the pathogenesis of SpAs and IBDs.

Tumor necrosis factor (TNF) blocking agents are equally efficacious in the treatment of articular manifestations of SpAs, but they have different therapeutic potential in treating IBD. While the efficacy of anti-TNF monoclonal antibodies (infliximab and adalimumab) is well established in SpA associated IBDs, the use of etanercept can be associated with higher risk for intestinal inflammatory disease relapse. Further studies help us to elucidate the exact role of IBD in the pathogenesis and development of SpAs and how it can be translated into the tailor-made pharmacological approaches for SpA patients in the future.

KEY-WORDS: Spondylarthritis, Inflammatory bowel disease, Tumor necrosis factor, HLA-B27, Leukocytá „homing”

ASAS klasszifikációs kritériumok az axiális spondylarthritis diagnózisához (legalább 3 hónapig tartó gerincfájdalom esetén, mely 45 éves kor előtt kezdődik)

Sacroileitis képkalkító vizsgálattal Δ + ≥ 1 SpA jellegzetesség #	vagy	HLA-B27 + ≥ 2 SpA jellegzetesség #
SpA jellegzetesség # Gyulladásos gerincfájdalom Arthritis Enthesitis (sarok) Uveitis Dactylitis Psoriasis Crohn betegség/colitis Jó válasz NSAID-okra SpA a családi anamnézisben HLA-B27 Emelkedett CRP		Sacroileitis képkalkító vizsgálattal Δ Aktív (akut) gyulladás MRI-n, ami nagy valószínűséggel utal SpA-hoz társuló sacroileitisre A módosított New York-i kritériumrendszer szerinti egyértelmű radiológiai (röntgen) sacroileitis

1. ábra. ASAS klasszifikációs kritériumok az axiális spondylarthritis diagnózisához

A spondylarthritisek és gyulladásos bélbetegségek társulásának gyakorisága

Már az 1920-as években leírásra került, hogy a gyulladásos bélbetegségek két klasszikus formájához:

* A közlemény megjelenését a Schering-Plough Hungary Kft. (az MSD vállalata) támogatta.

a colitis ulcerosához (UC-hoz) és a Crohn-betegséghez (CD) egyaránt társulhat a gerinc és a perifériás ízületek gyulladása. A klinikailag nyilvánvaló IBD-ekhez azonban eltérő gyakorisággal társul SpA: míg CD-ben 45%-ban, addig UC-ban csak 10%-ban jelentkezik a gerinc vagy a perifériás ízületek gyulladása [3]. Ez a különbség nagy valószínűséggel összefüggésben van a bélgyulladás súlyosságával, hiszen míg UC-ban a vastagbél felszínesebb nyálkahártya-érintettsége figyelhető meg, addig a CD a bélrendszer bármely szakaszán szegmentális jelleggel hoz létre mély, gyakran transzmurális gyulladást. Az összefüggést a reumatológiai alapbetegség oldaláról nézve megállapították, hogy a gyomor-bélrendszeri tünetektől mentes SpA-es betegek több mint felében IBD jelenléte is kimutatható hisztológiai vizsgálattal [4]. Ráadásul közülük 6–13%-ban a IBD később klinikailag is nyilvánvalóvá válik [5], s az ízületi tünetek javulása vagy romlása rendszerint párhuzamos a bélgyulladás aktivitásával [6]. Még a klasszikusan gyulladásos gerincbetegségként jellemzett AS-ban is a betegek közel 10%-ában jelentkezik panaszokat okozó és endoszkópos-hisztológiai vizsgálattal igazolt IBD [7].

A bélgyulladás szerepe az arthritis kialakulásában

Az IBD-k és a SpA-ek társulása vetette fel annak a lehetőségét, hogy a bélben lezajló immunológiai folyamatok tehetők felelőssé a másodlagosnak tekintett arthritisek kialakulásáért. Ennek a hipotézisnek az alátámasztása azonban számos részjelenség tisztázását kívánja meg: azonosítani kell a kóros immunológiai reakciókat elindító kórokozót vagy kórokozókat, meg kell ismerni a bélből az ízületbe jutó, arthritist provokáló sejtes és humorális elemeket, ezen belül a gyulladásos sejtek ízületbe jutásának („homing”) szereplőit, és meg kell ismerni azokat a tényezőket, melyek az ízületekben – akár IBD hiányában – is fenn tartják a gyulladást.

A genetikai háttér és a bélbaktériumok kapcsolata

IBD és IBD asszociált SpA létrejöttében a bélbaktériumok jelenléte kulcsfontosságú, amit a humán HLA-B27-et expresszáló patkányokon végzett megfigyelések támasztanak alá. Ezekben az állatokban normál körülmények között spontán colitis és colitishez asszociált SpA jön létre, de egyik betegség sem alakul ki, ha az állatokat csíramentes környezetben nevelik [8]. Számos vizsgálat történt annak tisztázására is, hogy milyen bélbaktériumok vagy bakteriális antigének indukálhatják vagy tarthatják fenn a gyulladásos folyamatot az ízületekben. Kórokozót sem reaktív arthritisen, sem egyéb SpA esetén nem lehetett kitenyészteni az érintett ízületből, ugyanakkor salmonella-, shigella- vagy yersinia-antigéneket több alkalommal is ki lehetett mutatni [9, 10]. Ezek az antigének feltehetően intestinalis eredetű és a szinovium-

hoz is kapcsolódni képes, nagy mennyiségű feldolgozott antigént tartalmazó macrophagok segítségével juthatnak el az ízületekhez [11].

A feltételezett antigének gyulladást fenntartó hatásának kialakításában és fenntartásában a HLA-B27 sejtfelszíni molekulák szinte bizonyosan döntő fontosságúak. A HLA-B27 patogenetikai szerepét azonban több évtizede tartó tudományos kutatás sem volt képes pontosan tisztázni. A specifikus bakteriális antigének HLA-B27 segítségével történő bemutatása és a CD8+ sejtek aktiválódása mellett a CD4+ sejtek antigén-specifikus stimulációja is kimutatható, bár utóbbi jelenség a hagyományos immunológiai dogmák által nehezen értelmezhető [12, 13]. Ugyancsak felmerült magyarázatként a HLA-B27 és az enterális baktériumok fehérjéi közötti szekvencia-homológia is, ami a saját és idegen közötti keresztreaktivitás révén magyarázhatná a betegségcsoport HLA-B27-asszociációját [14]. Ezek a magyarázatok azonban nem nyertek bizonyítást, ráadásul a HLA-B27 patogenetikai kutatásában leginkább előtérbe kerülő, abnormális szerkezeti formában történő expresszió (pl. „unfolding” vagy nehézlánc-homodimer) nem ad magyarázatot a bakteriális antigének betegségstimuláló hatására [15, 16].

A bélbe és az ízületbe történő szövetspecifikus „homing”

Kritikus momentumnak tekinthető a bél- és ízületi gyulladás társulásában az antigénspecifikus T-sejtek egyidejű előfordulása a két szervrendszerben. A gyulladásos bélbetegségek létrejötté során a bél baktériumflórájának egyébként ártalmatlan antigénjei ellen kóros T-sejt-reaktivitás alakul ki [17]. Az abnormális immunválasz létrejöttének helye a bél-asszociált limfoidszövet (Peyer-plakkok és a lymphoid folliculusok) és a mesenterialis nyirokcsomók, ahol lamina propria eredetű antigénprezentáló sejtek segítik elő a specifikus patogén T-sejtek létrejöttét. Ezen differenciációs folyamat során expresszálják a T-sejtek azokat a sejtfelszíni adhézis molekulákat és kemokin receptorokat is, amelyek a szervspecifikus homing révén a sejtek célszervekhez jutását segítik elő. Annak ellenére, hogy ezek a molekulák nem tekinthetők teljesen szerv- vagy szövetspecifikusnak, egyre több adat utal arra, hogy a sejtek intestinális és szinoviális homingjában számos közös adhézis molekula játszhat szerepet. A normál bél lamina propriájából izolált limfociták a normál szinovium ereinek endotheljéhez képesek kapcsolódni, s ennek létrejöttéért a CD44, a „very late” antigén-4 (VLA-4) és a limfocita funkció asszociált antigén-1 (LFA-1) felelős [18]. A szinoviális ereken történő rolling és adhézis jóval erősebb olyan lamina propria eredetű limfociták esetén, amelyek gyulladt bélből vannak izolálva, mint az egészséges bélből származó limfocitáknál. IBD-s betegből izolált limfociták szinoviális endothel sejteken történő erősebb kitapadását az $\alpha 4\beta 7$ integrin segíti elsősorban, amelynek endothelsejten megjelenő MadCAM1 li-

gandja gyulladás esetén szintén fokozott sűrűséggel expresszálódik a sejtfelszínen [11].

A synovitis és colitis közös sejtes és humorális szereplői

A synovitis és colitis kialakulásában részt vevő humorális faktorok közül a TNF- α -nak van kiemelkedő szerepe. Ez a proinflammatorikus citokin nagy koncentrációban mutatható ki IBD-s betegek lamina propria-jában és a AS-s betegek sacroiliacalis ízületében is. Olyan genetikailag módosított egérmodellben, melyben a TNF- α túltermelése jön létre, IBD-szerű bélgyulladás és arthritis kialakulása figyelhető meg, utalva a TNF oki szerepére a humán IBD-hez társuló SpA-ekben is.

A bélben és ízületekben kialakuló közös immunológiai folyamatok fő celluláris elemét a T-helper-17 (Th-17) sejtek alkotják. Ezek a sejtek proinflammatorikus citokinokat, így a sejtípus nevét adó interleukin (IL)-17A-t és IL-17F-et, valamint IL-22-t és TNF- α -t termelnek. A T-sejtek Th17 irányú differenciálódásáért az IL-6 és a TGF β , míg fennmaradásukért az IL-23 tehető felelőssé [19, 20]. A Th17 sejtek colitist indukáló szerepe igazolható volt az IBD állatmodelljeiben [21, 22], míg az IL-17A és IL-17-F nagy koncentrációban volt kimutatható Crohn-betegek érintett bélszakaszaiban [23]. Ugyanakkor a Th17-sejtek felelősségét humán UC-ban egyelőre nem sikerült egyértelműen igazolni. Az IBD-khez hasonlóan az IL-17 nagy koncentrációban mutatható ki a SpA által érintett ízületek szinoviális folyadékában, emellett a perifériás vérben keringő Th-17-sejtek arányának növekedését is igazolni lehetett ezekben a betegekben [24, 25]. A Th17-sejtek IBD-ben és SpA-ben betöltött központi szerepére utal továbbá az a tény, mely szerint ezen sejtek fennmaradásáért és proliferációjáért felelős IL-23 receptorának mutációja csökkenti az IBD kialakulásának kockázatát és véd a SpA-tól is [26, 27].

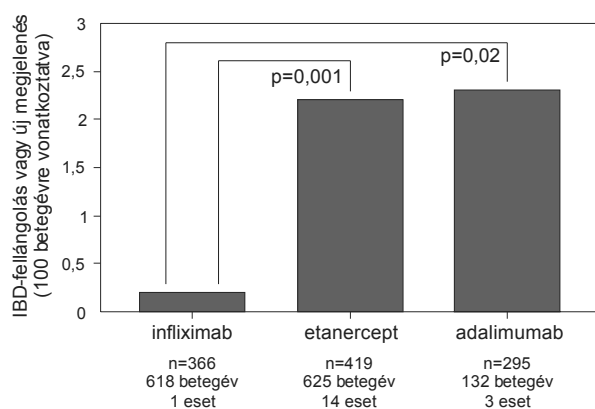
Gyulladásos bélbetegséggel szövődött spondylarthritisek kezelése

A IBD-vel szövődött SpA-ek kezelésében a biológiai terápiás éra előtt számos nehézséggel kellett szembenézni. Az axiális manifesztációval jelentkező SpA-ekben elsőként javasolt gyógyszeres kezelés, a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) a gyulladásos bélbetegség fellángolását idézhetik elő, míg a IBD terápiájában alkalmazott immunmodulátorok, mint az amino-szalicilsav, methotrexat, azatioprin és merkaptopurin hatástalannak bizonyultak a gerincgyulladásban. Közös kezelési lehetőség csak a SpA-ek perifériás ízületi érintettsége esetén volt alkalmazható, hiszen a szulfasalazin és a methotrexat a bélgyulladásra kifejtett kedvező hatása mellett tartósan alkalmazva javítja a synovitist is.

A IBD-ekben és a SpA-ekben említett közös immunológiai folyamatok manapság szerencsére számos

támadáspontot kínálnak a biológiai terápia számára, melyek közül egyelőre a TNF-gátlók alkalmazhatók sikerrel. A hazánkban jelenleg törzskönyvezett készítmények, a monoklonális antitestek csoportjába tartozó infliximab és az adalimumab [28, 29], valamint a TNF-receptor-fúziós protein, az etanercept [30]. Ezek a szerek egyaránt hatékonynak bizonyultak a gerincfájdalom, funkció és perifériás ízületi érintettség vonatkozásában is. Lényeges különbség észlelhető azonban az egyes TNF-gátló IBD-kre kifejtett hatásában. Az infliximab hatékonynak bizonyult és törzskönyvezésre került CD-ben és CU-ban egyaránt, az adalimumab csak a CD-ben alkalmazható sikerrel, etanercept pedig hatástalan az IBD-k kezelésében [31]. A TNF-gátlók IBD-asszociált SpA-ekre kifejtett hatásáról csak korlátozott számú és értékű adatok állnak rendelkezésre, nyílt vizsgálatok vagy multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálatok alcsoportjainak elemzése alapján lehet következtetni ezen szerek használhatóságára. A CD-asszociált SpA infliximab és hagyományos kezelésének eredményességét nyílt címkés vizsgálatban hasonlították össze. A vizsgált 21 aktív SpA-es betegből 16 klinikailag manifeszt CD-es beteget kezeltek 5 mg/tskg infliximabbal a 0., 2. és 6. héten. Remisszió elérése esetén a kezelést 3 mg/tskg dózisban folytatták 6-8 hetente, egyébként az 5 mg/tskg dózist kezelést folytatódott. A kezelés kezdetekor nyugalomban levő CD ellenére aktív SpA-es betegek 3 mg/tskg infliximabot kaptak. A kontrollcsoportban 12 aktív SpA-es és CD-es beteg volt, akik hagyományos kezelésben részesültek. Miközben a IBD fellángolását is kivédte a TNF-gátló kezelés, az ízületi aktivitást mutató BASDAI-index és a gerincfájdalom mértéke is szignifikánsan csökkent az infliximabbal kezelt betegek körében a hagyományosan kezelt betegekkel összehasonlítva [32]. Ugyancsak hatásosnak bizonyult az adalimumab az IBD-hez társuló SpA kezelésében, mint ezt a multicentrikus randomizált kontrollált ATLAS-vizsgálatba bevont IBD-s betegek gastrointestinalis tüneteinek mérséklődése is mutatta [33].

A biológiai terápia IBD-asszociált SpA-ekre kifejtett hatására további következtetések vonhatók le a különböző TNF-gátlóval kezelt SpA-s betegek bélgyulladásának fellángolásából, esetleg új IBD jelentkezéséből a terápia során. Kilenc vizsgálat metaanalízise alapján, amely 7 randomizált kontrollált és 2 nyílt címkés vizsgálatot, ezernél is több beteget foglalt magába, megállapítható volt, hogy a három forgalomban levő TNF-gátló közül az infliximab csökkentette leghatékonyabban a fellángolások és az új IBD-k jelentkezésének arányát [34]. Miközben a mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát tekintve nem volt szignifikáns különbség a placebo és a TNF-gátlók között, az infliximabbal összehasonlítva az adalimumab-kezelés során 4,2x, míg az etanercept-terápiánál 18x gyakrabban volt fellángolás észlelhető (2. ábra). Mivel azonban az adalimumabbal kezelt betegek száma és az összes ezzel kapcsolatos betegév jóval kisebb volt, mint a két másik készítménynél, az adalimumabbal kapcsolatos



2. ábra. Gyulladásos bélbetegség (IBD) fellángolásának vagy új megjelenésének gyakorisága különböző TNF- α gátlóknál [34]. Az adatok nem közvetlen összehasonlító vizsgálatból származnak

eredmények értékelése bizonytalan. Az infliximab és adalimumab közötti különbségek további magyarázatául szolgálhat az is, hogy miközben az infliximab dózisa az IBD-ben és a SpA-ban azonos, addig a CD adalimumab-kezelésben a SpA kezeléshez képest kétszeres, ún. indukciós dózist kell alkalmazni.

Biológiai terápiás lehetőségek Magyarországon gyulladásos bélbetegséggel szövődött spondylarthritis esetén

IBD-gel szövődött SpA kezelésében a biológiai terápia hazánkban jelenleg akkor alkalmazható, ha a betegségkomponensek legalább egyike klasszikus klinikai formát ölt, vagyis a beteg hagyományos gyógyszeres kezelésre rezisztens AS-ban vagy IBD-ben szenved. AS esetén az adekvát gyógyszeres kezelés legalább két, különböző NSAID maximális, illetve tolerálható dózisban történő alkalmazását jelenti, ez azonban társuló IBD-s komponens esetén gyakran rontja a béltüneteket, vagyis csak fokozott elővigyázatossággal alkalmazható, és az esetek többségében nem lehetséges a tartós, ajánlott napi dózisban történő adás. Ha perifériás ízületi érintettséggel jár a SpA, akkor a sulfasalazin napi 3 g-os vagy a tolerált maximális dózisban történő tartós alkalmazása szükséges és lehetséges, de az axiális tünetek javulása emellett sem várható. Dominálón AS-s tünetcsoport esetén a kezelés megkezdéséhez, később pedig a terápia hatékonyságának monitorozásához a „Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index” (BASDAI) használatos [35]. Bár az axiális és a perifériás ízületi tünetek esetén mindhárom, hazánkban jelenleg forgalomban levő TNF-gátló hatásosnak tekinthető, az IBD-re való eltérő hatásuk miatt a monoklonális antitestek valamelyikének alkalmazása javasolt.

Klasszikus IBD fennállása esetén CD-ben az infliximab és az adalimumab alkalmazható Magyarországon, míg UC kezelésére csak az infliximab van törzskönyveztve. Biológiai terápia a hagyományos gyógyszeres kezelés (azathioprin/6-merkaptopurin

vagy methotrexat) ellenére aktív, szteroidfüggő vagy szteroidrezisztens betegek esetén adható. CD-ben a „Crohn disease activity index” (CDAI), UC-ban pedig az ún. Truelove-Witts index alkalmazásával mérhető az aktivitás és a kezelésre adott válasz [36].

Az ASAS által bevezetett új kritériumrendszer lehetővé tette a SpA pontos klasszifikálását, vagyis homogén betegcsoportok hozhatók létre klinikai gyógyszervizsgálatok céljára. Így megvalósíthatóvá vált a különböző kezelési lehetőségek – beleértve a biológiai terápiát is – hatásának vizsgálata a betegség spektrum korábbi stádiumában is. Amennyiben az ily módon meghatározott SpA-ban is hatékonyan bizonyulnak a TNF-gátlók vagy egyéb biológiai terápia készítmények, a jövőben a kedvezőbb betegségkimenetelt célként kitűzve lehetővé válik a kezelt betegek körének kiterjesztése is.

Irodalomjegyzék

- [1] Khan, M. A.: Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002, 136, 12, 896–907.
- [2] Rudwaleit, M., Landewe, R., van der H. D., Listing, J., Brandt, J., Braun, J., et al.: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 6, 770–776.
- [3] Turkcapar, N., Toruner, M., Soykan, I., Aydinoglu, O. T., Cetinkaya, H., Duzgun, N., et al.: The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006, 26, 7, 663–668.
- [4] Leirisalo-Repo, M., Turunen, U., Stenman, S., Helenius, P., Seppala, K.: High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 1994, 37, 1, 23–31.
- [5] Mielants, H., Veys, E. M., De Vos, M., Cuvelier, C., Goemaere, S., De Clercq, L., et al.: The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol* 1995, 22, 12, 2266–2272.
- [6] Mielants, H., Veys, E. M., Cuvelier, C., De Vos, M.: Course of gut inflammation in spondyloarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996, 10, 1, 147–164.
- [7] Brophy, S., Calin, A.: Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001, 28, 10, 2283–2288.
- [8] Taurog, J. D., Richardson, J. A., Croft, J. T., Simmons, W. A., Zhou, M., Fernandez-Sueiro, J. L., et al.: The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994, 180, 6, 2359–2364.
- [9] Hammer, M., Zeidler, H., Klimsa, S., Heesemann, J.: *Yersinia enterocolitica* in the synovial membrane of patients with *Yersinia*-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1990, 33, 12, 1795–1800.
- [10] Granfors, K., Jalkanen, S., Lindberg, A. A., Maki-Ikola, O., von Essen, R., Lahesmaa-Rantala, R., et al.: *Salmonella* lipopolysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis. *Lancet* 1990, 335, 8691, 685–688.

- [11] Salmi, M., Jalkanen, S.: Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J Immunol* 2001, 166, 7, 4650–4657.
- [12] Kuon, W., Sieper, J.: Identification of HLA-B27-restricted peptides in reactive arthritis and other spondyloarthropathies: computer algorithms and fluorescent activated cell sorting analysis as tools for hunting of HLA-B27-restricted chlamydial and autologous cross-reactive peptides involved in reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003, 29, 3, 595–611.
- [13] Thiel, A., Wu, P., Lauster, R., Braun, J., Radbruch, A., Sieper, J.: Analysis of the antigen-specific T cell response in reactive arthritis by flow cytometry. *Arthritis Rheum* 2000, 43, 12, 2834–2842.
- [14] Scofield, R. H., Kurien, B., Gross, T., Warren, W. L., Harley, J. B.: HLA-B27 binding of peptide from its own sequence and similar peptides from bacteria: implications for spondyloarthropathies. *Lancet* 1995, 345, 8964, 1542–1544.
- [15] Mear, J. P., Schreiber, K. L., Munz, C., Zhu, X., Stevanovic, S., Rammensee, H. G., et al.: Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999, 163, 12, 6665–6670.
- [16] Kollnberger, S., Bird, L. A., Roddis, M., Hacquard-Bouder, C., Kubagawa, H., Bodmer, H. C., et al.: HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *J Immunol* 2004, 173, 3, 1699–1710.
- [17] Sartor, R. B., Muehlbauer, M.: Microbial host interactions in IBD: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2007, 9, 6, 497–507.
- [18] Salmi, M., Andrew, D. P., Butcher, E. C., Jalkanen, S.: Dual binding capacity of mucosal immunoblasts to mucosal and synovial endothelium in humans: dissection of the molecular mechanisms. *J Exp Med* 1995, 181, 1, 137–149.
- [19] Bettelli, E., Carrier, Y., Gao, W., Korn, T., Strom, T. B., Oukka, M., et al.: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006, 441, 7090, 235–238.
- [20] Mangan, P. R., Harrington, L. E., O’Quinn, D. B., Helms, W. S., Bullard, D. C., Elson CO, et al.: Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006, 441, 7090, 231–234.
- [21] Yen, D., Cheung, J., Scheerens, H., Poulet, F., McClanahan, T., McKenzie, B., et al.: IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006, 116, 5, 1310–1316.
- [22] Elson, C. O., Cong, Y., Weaver, C. T., Schoeb, T. R., McClanahan, T. K., Fick, R. B., et al.: Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology* 2007, 132, 7, 2359–2370.
- [23] Seiderer, J., Elben, I., Diegelmann, J., Glas, J., Stallhofer, J., Tillack, C., et al.: Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD): upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn’s disease and analysis of the IL17F p.His161Arg polymorphism in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008, 14, 4, 437–445.
- [24] Wendling, D., Cedoz, J. P., Racadot, E., Dumoulin, G.: Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007, 74, 3, 304–305.
- [25] Jandus, C., Bioley, G., Rivals, J. P., Dudler, J., Speiser, D., Romero, P.: Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 8, 2307–2317.
- [26] Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J., et al.: A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006, 314, 5804, 1461–1463.
- [27] Rahman, P., Inman, R. D., Gladman, D. D., Reeve, J. P., Peddle, L., Maksymowych, W. P.: Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 4, 1020–1025.
- [28] van der Heijde, D., Schiff, M. H., Sieper, J., Kivitz, A., Wong, R. L., Kupper, H., et al.: Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2008.
- [29] Revicki, D. A., Luo, M. P., Wordsworth, P., Wong, R. L., Chen, N., Davis, J. C., Jr.: Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol* 2008, 35, 7, 1346–1353.
- [30] Calin, A., Dijkmans, B. A., Emery, P., Hakala, M., Kalden, J., Leirisalo-Repo, M., et al.: Outcomes of a multi-centre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004, 63, 12, 1594–1600.
- [31] Marzo-Ortega, H., McGonagle, D., O’Connor, P., Emery, P.: Efficacy of etanercept for treatment of Crohn’s related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 1, 74–76.
- [32] Generini, S., Giacomelli, R., Fedi, R., Fulminis, A., Pignone, A., Frieri, G., et al.: Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn’s disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004, 63, 12, 1664–1669.
- [33] van der Heide, D., Schiff, M. H., Sieper, J., Kivitz, A. J., Wong, R. L., Kupper, H., et al.: Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 6, 922–929.
- [34] Braun, J., Baraliakos, X., Listing, J., Davis, J., van der Heide, D., Haibel, H., et al.: Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007, 57, 4, 639–647.
- [35] Hodinka, L.: A biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazása. *Magy Reumatol* 2009, 50, 68–93.
- [36] A tumornekrozis-faktor-alfa elleni kezelés gyulladásos bélbetegségekben. A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium módszertani ajánlása. *LAM* 2008, 18, 1, 47–50.

Levezetés: Szántó Sándor dr., 4032, Debrecen, Nagyterdei krt 98., e-mail: szanto.sandor@med.unideb.hu